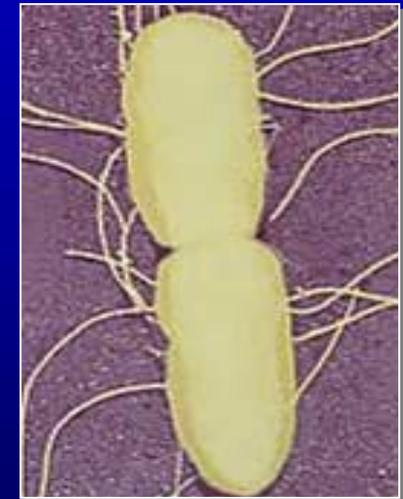
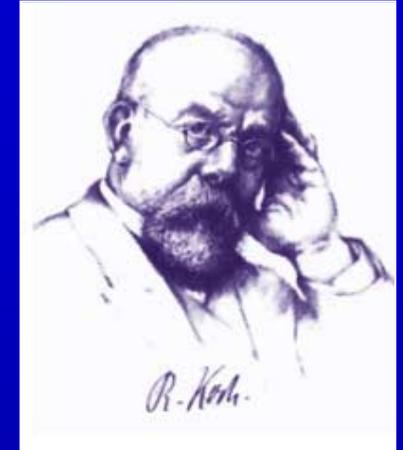
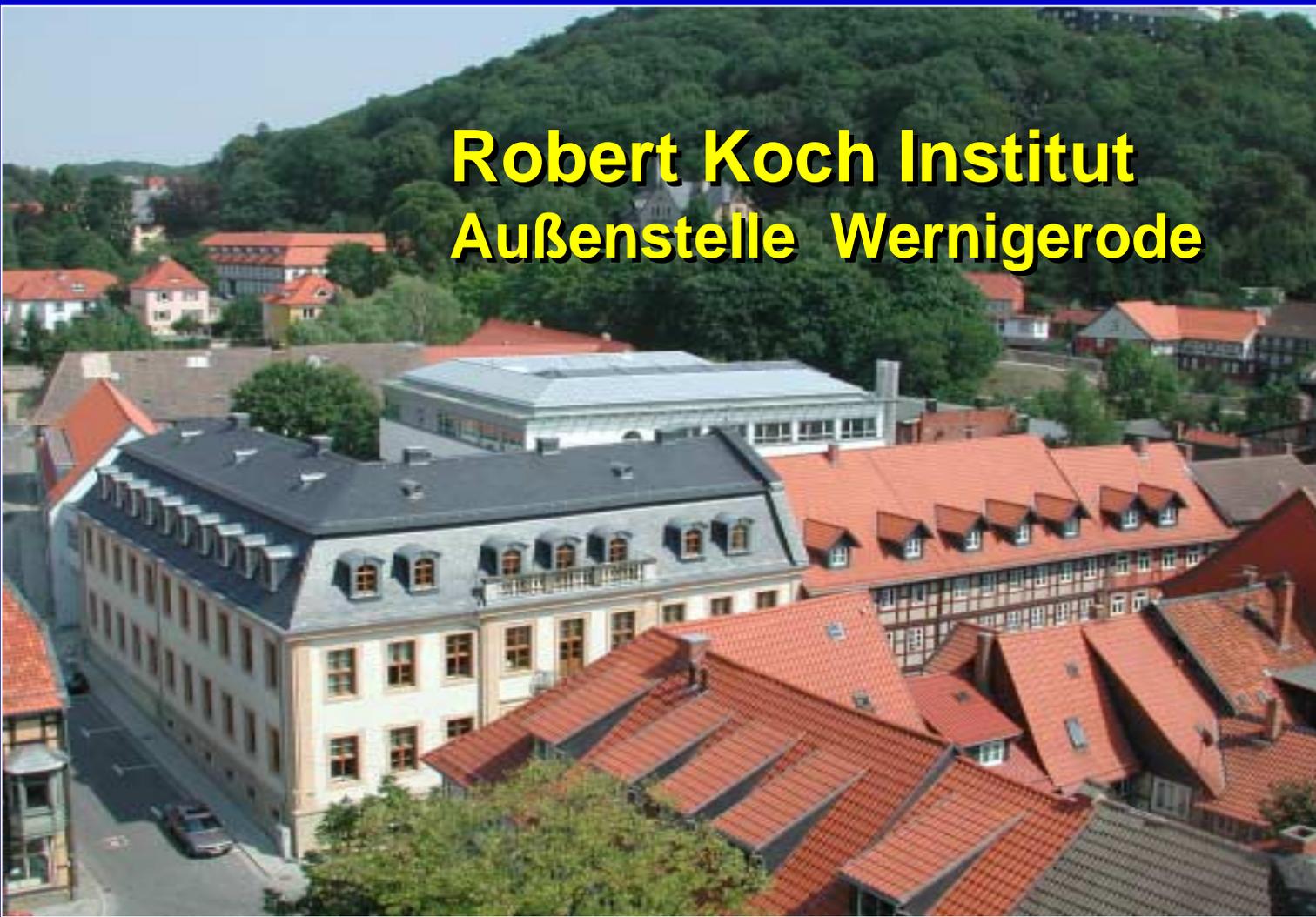


Robert Koch Institut Außenstelle Wernigerode



Aktuelles zur Antibiotikaresistenz - das Problem aus humanmedizinische Sicht

Helmut Tschäpe

- **(1) Wo liegt das Problem?**
- **(2) Was ist aktuell?**
- **(3) Was kann man tun?**

(1) Wo liegt das Problem?

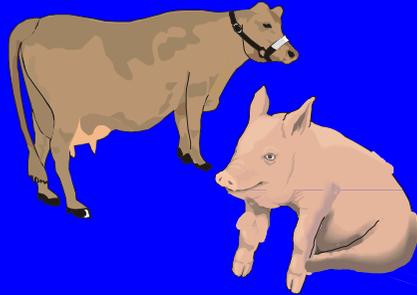
- 1. Der qualitative und quantitative Einsatz von Antibiotika ist äquivalent zur Resistenzentwicklung – ein biologisches Grundgesetz**
- 2. Die Antibiotika-Resistenz ist ein altes phylogenetisches und ökologisches Phänomen und damit evolutionär erprobt und erfolgreich**

Einsatzgebiete für Antibiotika



Therapie

Prophylaxe



para-
klinischer
Einsatz

Wachstumsförderer



Einsatzgebiete

Therapeutische Einsatzgebiete:

- **Humanmedizin**
- **Veterinärmedizin**
- **Pflanzenschutz**
- **Landwirtschaft**
(heute besonders noch in
Aqua-Kulturen), Grauer Markt

Antibiotika-Einsatz in der Humanmedizin:

- **Ambulanz 90%**
- **Krankenhaus 10%**
(aber hier besonders die Reserve-Antibiotika)

Einsatz-Strategien

(Humanmedizin):

- **kalkulierte Antibiotika-Therapie**

(allgemeine, epidemiologische Kenntnisse über Ätiologie und Resistenzverhalten notwendig)

- **gezielte Antibiotika-Therapie**

(Erregeranalyse und Antibiogramm)

Der Antibiotika-Verbrauch in der Humanmedizin ist in den letzten erheblich gestiegen:

- **Transplantationen**
- **Aggressive Chemotherapie**
- **invasive Heilhandlungen und Untersuchungsmethoden (Infusionen, Katheter, maschinelle Beatmungen etc)**

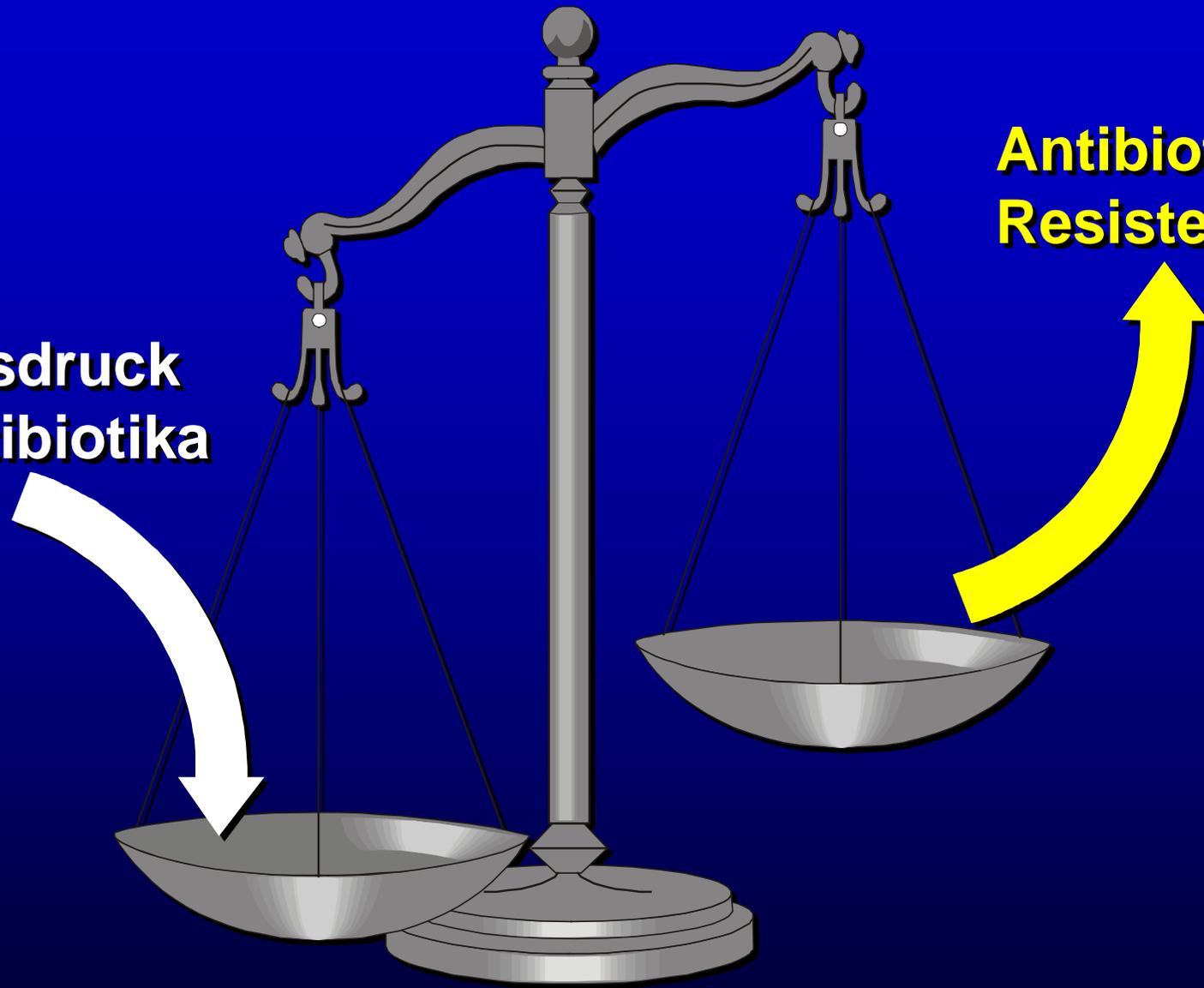
Der Antibiotika-Verbrauch in der Humanmedizin ist in den letzten erheblich gestiegen:

- **abwehrgeschwächte Patienten**
- **DRG (T01B: 5457,80 € pro Patient mit Infektionskrankheit, unabhängig der benötigten Behandlungsdauer) erfordern Reduktion der Liegezeiten durch wirksame Antibiotika-Therapie**

Bei welchen Infektionen sind Antibiotika angezeigt, bei welchen kontraindiziert ?

Antibiotika <i>nicht</i> angezeigt	Antibiotika angezeigt
<ul style="list-style-type: none">• Enteritis- Salmonellosen• EHEC-Infektionen• Cholera• Durchfälle• Toxinbedingte Infektionen• virale Infektionen	<ul style="list-style-type: none">• Systemische Infektionen (Sepsis, Typhus etc)• Pneumonien• Wundinfektionen• Virale-bakterielle Mischinfektionen

**Selektionsdruck
durch Antibiotika**



**Antibiotika-
Resistenz**

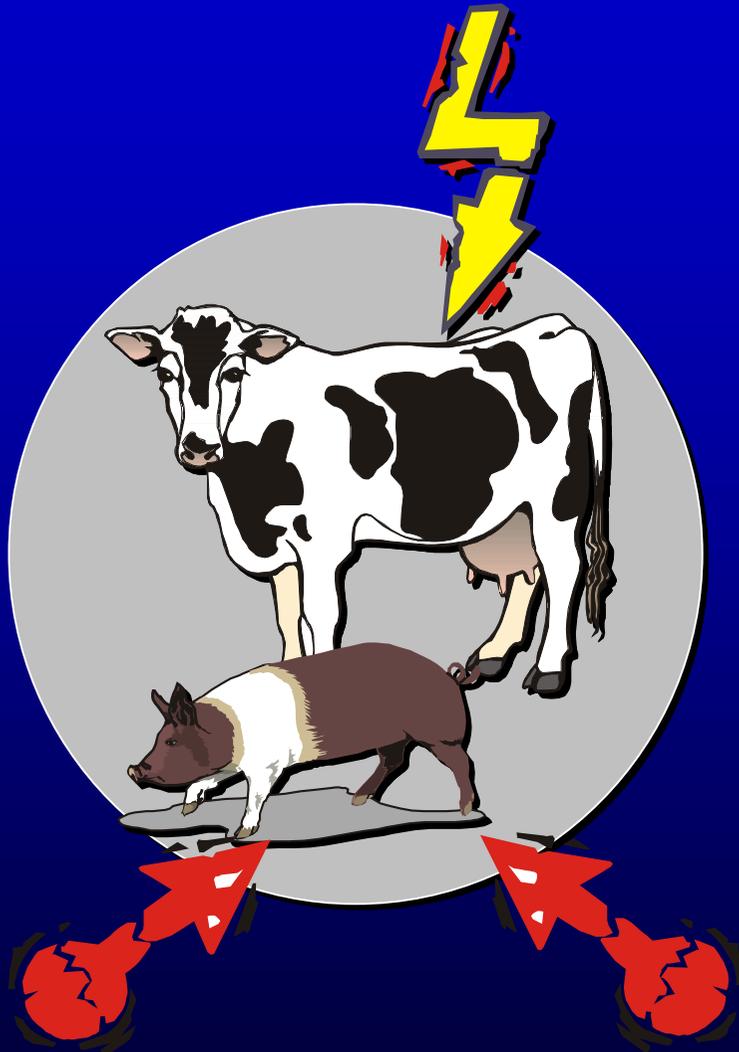
Infektionskrankheiten

Antibiotika-Resistenz

Molekulare Ursachen

- 1. natürliche Resistenz**
- 2. erworbene Resistenz**
 - 2.1. Resistenzmutationen**
 - 2.2. infektiöse Resistenz**
(horizontaler Gentransfer, plasmid-kodierte Resistenz)

Selektionsdruck durch Antibiotika



Wachstumsförderer

Therapie

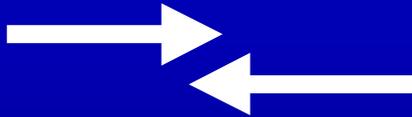
Selektionsdruck durch Antibiotika



Prophylaxe

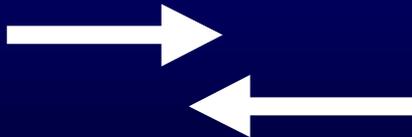
Therapie

klonale Verbreitung
(z. B. Salmonellen)



Fluorchinolone

Glykopeptide
Tetracyclin
Streptothricin



horizontaler Gentransfer der Resistenz (Plasmide, Transposon)

(1) Wo liegt das Problem?

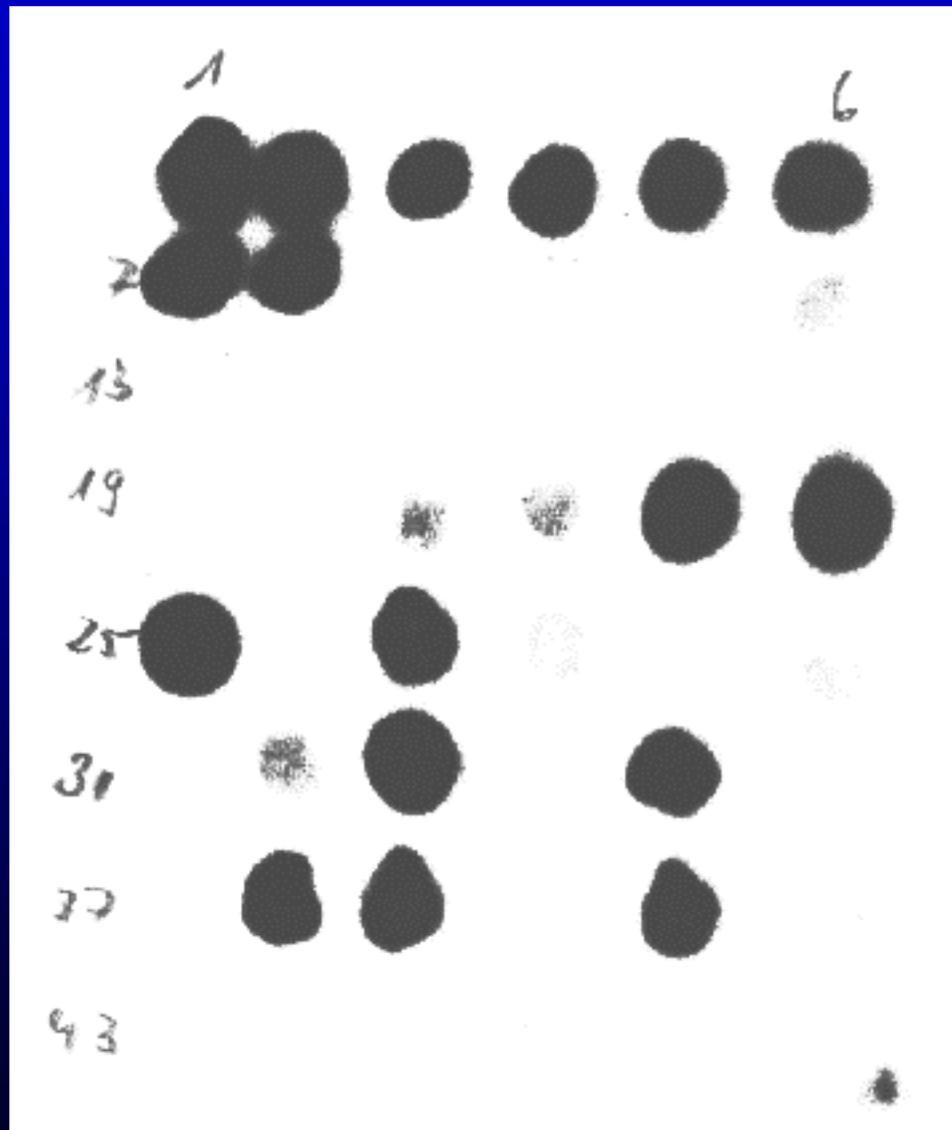
- **Der qualitative und quantitative Einsatz von Antibiotika ist äquivalent zur Resistenzentwicklung – biologisches Grundgesetz**
- **Die Antibiotika-Resistenz ist ein altes phylogenetisches und ökologisches Phänomen und damit evolutionär erprobt und erfolgreich**

**Die Antibiotika-Resistenz
war schon vor ihrem Einsatz da**

Beispiel:

die Streptothrin-Resistenz

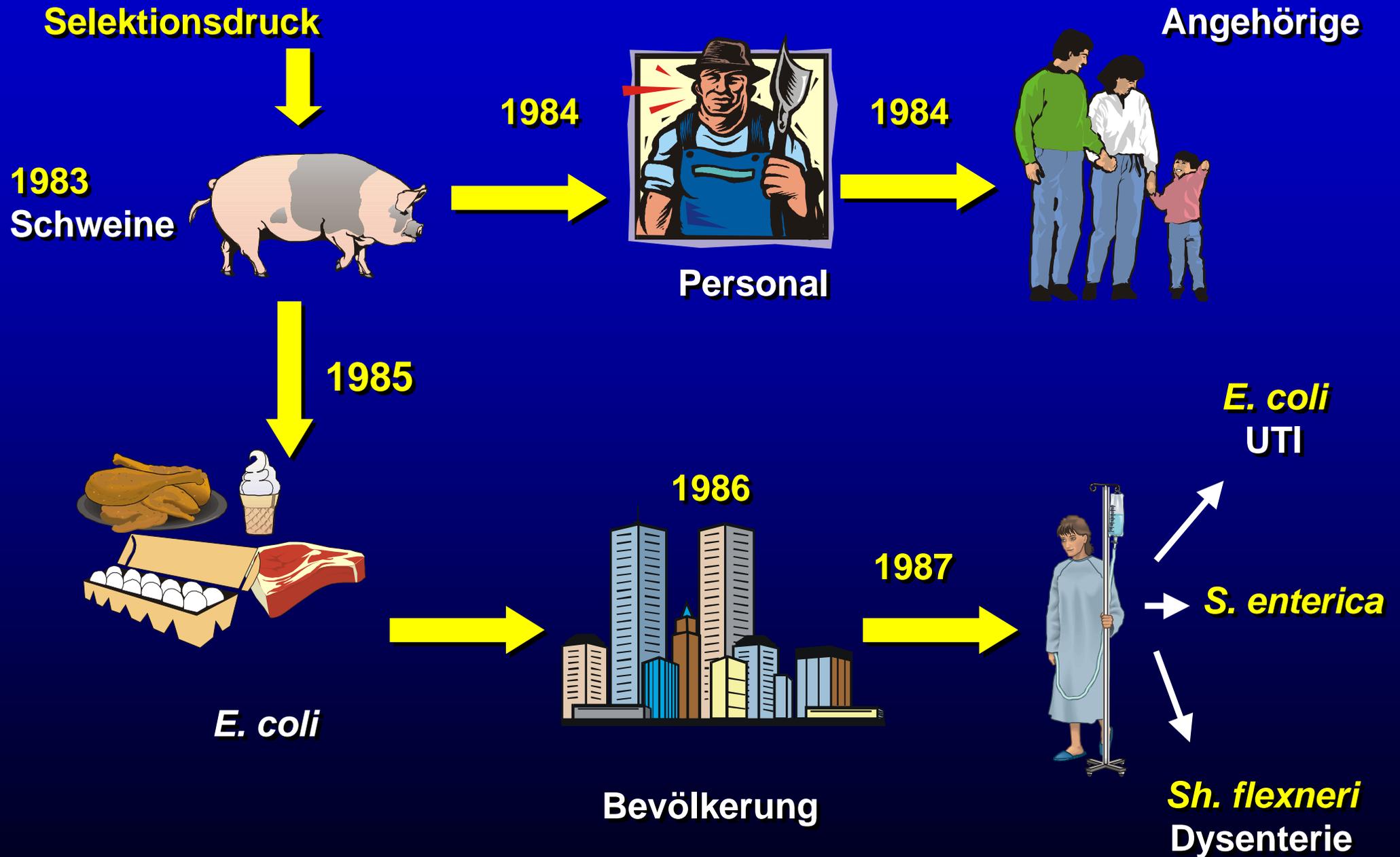
Spot-Hybridisierung (Southernblot) von Bodenproben mit *sat-2* Sonden



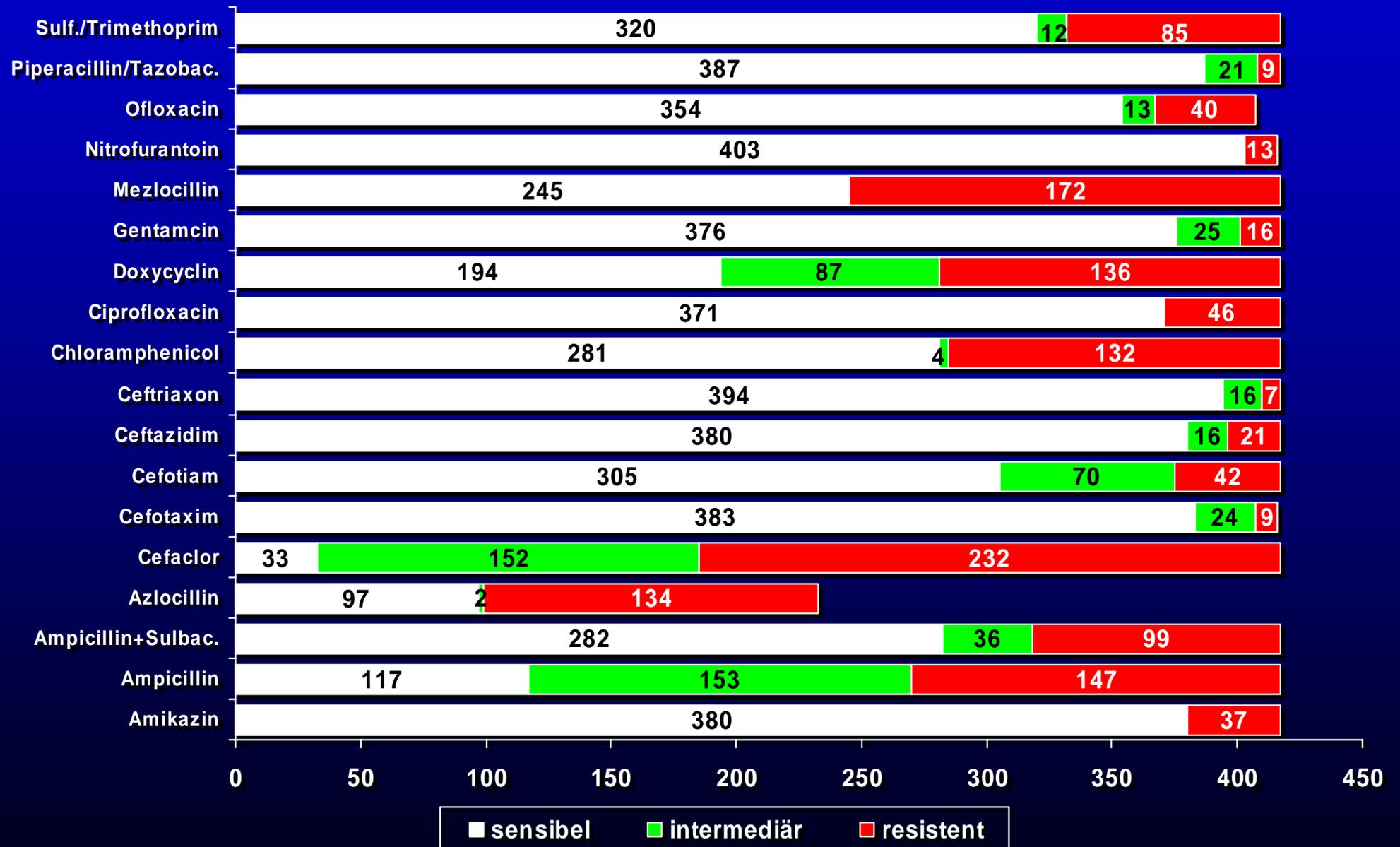
Proben
von
Einsatz-
gebieten

Proben
von Nicht-
Einsatz-
gebieten

Resistenzentwicklung



Vorkommen resistenter *E. coli* in einem städtischen Krankenhaus



Vorkommen resistenter Enterokokken in einem städtischen Krankenhaus



(2) Was ist in der Humanmedizin aktuell ?

Resistenzsituation

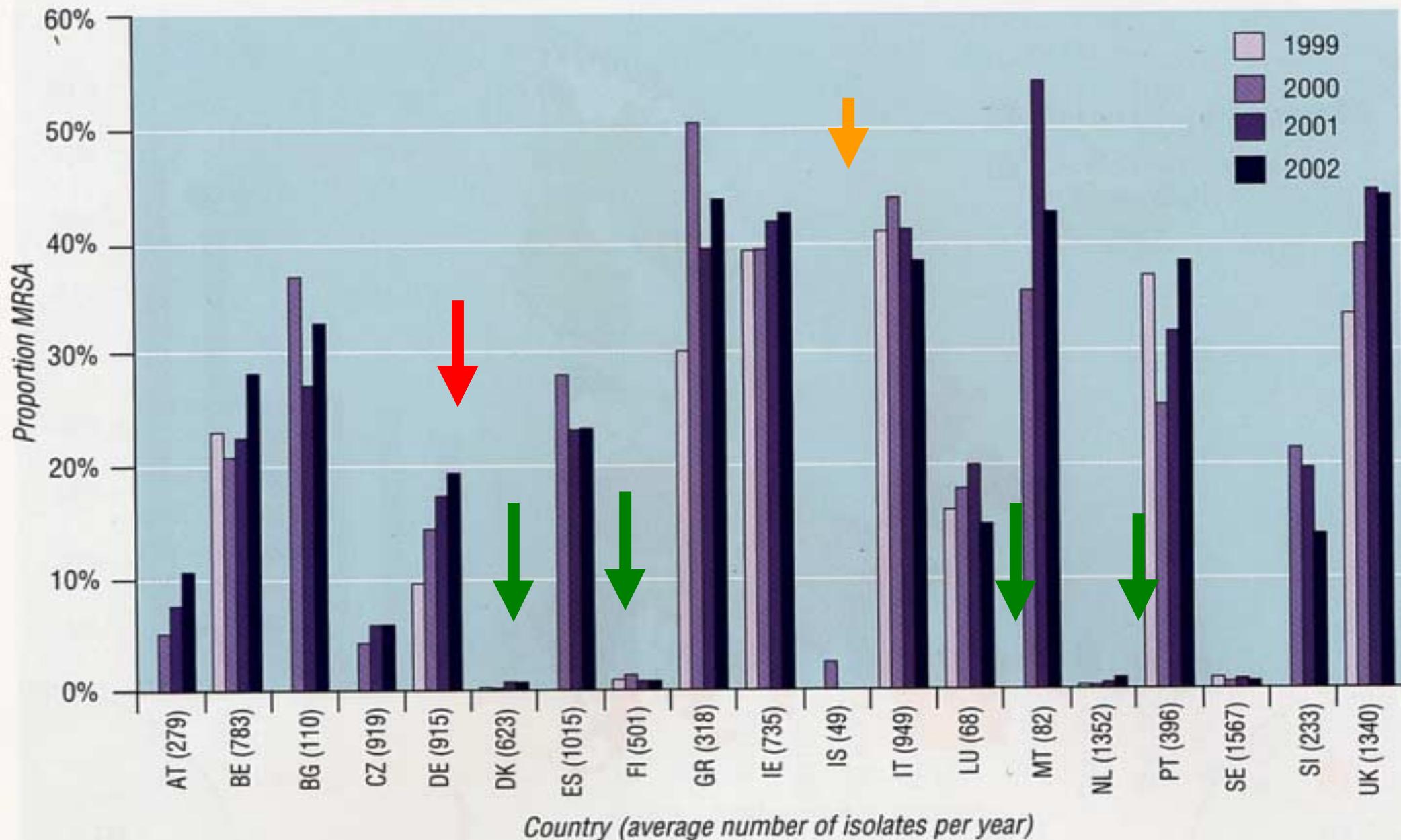
Gegenwärtige Problemfälle:

- **Hospitalinfektionen, besonders mit MRSA**
- **Pneumokokken-Infektionen**
- ***Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen (Besiedlungen, Biofilm)**
- **Tuberkulose**
- **ESBL und andere Mehrfachresistenz bei Enterobacteriaceae**
- **Vancomycin-Resistenz bei *Staph. aureus***
- **Ciprofloxacin-resistente Campylobacter, Salmonellen**

MRSA – Methicillin-resistente Staph. aureus

- Sie entstehen durch Integration einer Gen-Kassette (SCCmec) in das Chromosom *S. aureus*, die das *mecA*-Gen trägt.
- Das *mecA*-Gen kodiert für ein zusätzliches β -Laktam-unempfindliches Penicillin-Bindeprotein (BPP2a); MRSA sind potentiell unempfindlich gegen alle β -Laktam-Antibiotika.
- Die Verbreitung der Methicillin-Resistenz erfolgt vornehmlich durch die klonale Ausbreitung genotypisch definierter MRSA-Epidemiestämme.

Häufigkeit des Vorkommens von MRSA in Europa (EARSS)



Das Problem:

MRSA nicht kontagiöser oder virulenter als MSSA, aber durch die eingeschränkten Therapiemöglichkeiten, gibt es mehr Therapieversager und daher Todesfälle.

Breitspektrum- Resistenz gegen β -Lactam-Antibiotika (ESBL) bei Enterobacteriaceae

I. Species mit natürlich vorhandenen *ampC*, *imi-1*, etc

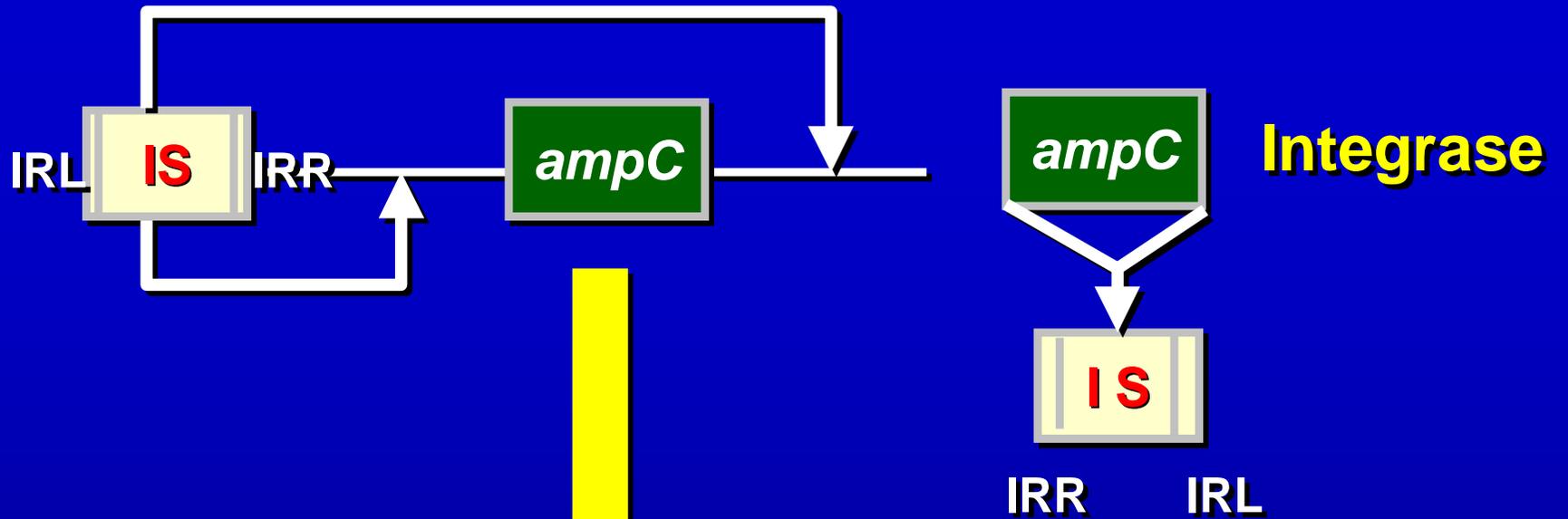
C. freundii
Enterobacter spp.
Serratia spp.

II. Plasmid-lokalisierte *ampC*, *imi-2*

div. Species:
K. pneumoniae
S. enterica

III. *bla*-Mutationen

bei TEM , SHV, CTX-M



Transposon

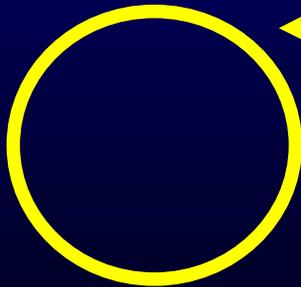


Transposon



GATGTTAGGGAGCAG
consensus

**konjugatives
Plasmid**



Spektrum der Resistenz gegen β -Lactam-Antibiotika durch die Plasmid-kodierten Carbapenemase IMI-2

Antibiotika	<i>E. coli</i> DH10	<i>E. coli</i> DH10 mit pIMI-2
Amoxicillin	4 mcg/ml	512 mcg/ml
Amoxicillin mit Clavulansäure	4 mcg/ml	512 mcg/ml
Ticarcillin	4 mcg/ml	256mcg/ml
Ticarcillin mit Clavulansäure	4 mcg/ml	32 mcg/ml
Cefotaxim, Ceftazidim	0.06 mcg/ml	1 mcg/ml
Imipenem, Meropenem	0.06 mcg/ml	128 mcg/ml

Piperacilin mit Tazobactam, Cephalotin, Aztreonam,

Das Problem:

**ESBL Stämme schränken die
Therapiemöglichkeiten empfindlich ein,
Cefotaxim oder Ceftazidim ist
therapeutisch unwirksam**

Vancomycin(Glykopeptid)-Resistenz

Einsatz

- seit den 60er Jahren als Reserve-Antibiotikum oral und intravenös verwendet
- seit 1975 als Avoparcin in der landwirtschaftlichen Tierproduktion

Resistenz

- seit 1986 Vancomycin-Resistenzplasmide bei *E. faecium*
- 1996: experimentelle Übertragung auf *Staph. aureus*
- 2003: Vancomycin-Resistenzplasmide bei *Staph. aureus* (USA)

Das Problem:

Vancomycin ist ein Reserve-Antibiotikum gegen Staph. aureus Infektionen, resistente Stämme , womöglich MRSA, bedeuten das Ende der antibiotischen Behandelbarkeit.

Neuere Antibiotika-Klassen:

Oxazolidone (Linezolid),

Glycylcycline

Heute: Ende der Fahnenstange:

(aber ganz neue Strategien)

(3) Was kann gegen die Resistenzentwicklung getan werden?

- **Wissenschaftl. begründete Verordnungsweise**
- **Neue Antibiotika auf den Markt**
- **Alternative Therapiestrategien (Probiotika, Phagentherapie)**

- **Schmal-Spektrum vs Breitband**
- **Dosierung beachten**
- **Europaweites Surveillance und Monitoring**

7. Ausbildung und Kenntnisse

8. Trennung der Einsatzgebiete

9. Abschaffung des grauen Marktes

- 10. Verbot der paraklinischen Anwendung insb. der Wachstumsförderer**
- 11. Antibiotika-Politik (Reserve-Antibiotika, „see-saw“-Strategien)**
- 12. Forschung (genetische Grundlagen der Ausbreitung und der Vielfalt der Resistenzfunktionen)**

Schlußfolgerungen

- **Durchführung einer wissenschaftlich begründeten Verordnungsweise in der Humanmedizin**
- **kontinuierliche Resistenzbestimmung besonders beim therapeutischen Einsatz**
- **interdisziplinäres Herangehen bei Lösungen**
- **Beachtung der Nebeneffekte (z. B. Umweltkeime)**